

11584T-B, B2.
CH-007426.. T08.
Minnesota 3M Labs Ltd.

MINN.26-05-67.

*CH--516563-R.

patu.
C07d-51/06 (31-01-72)...
HYDROXYLAMINO-PHTHALAZINES - WITH PHARMA
COLOGICAL ACTIVITY...

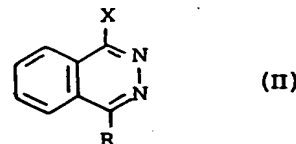
NEW

Preparation of substituted phthalazines of formula (I):



(where R is H, lower alkyl, amino (lower alkyl), (lower alkoxy)-(lower alkyl), phenyl, phenyl-(lower alkyl), pyridyl, (lower alkyl), (lower alkoxy-carbonyl)-(lower alkyl), carbamoyl-(lower alkyl), anilino, lower alkoxy, di(lower alkyl)amino-(lower alkoxy), phenoxy, hydroxy-(lower alkoxy), (lower alkoxy)-(lower alkoxy) or a group NR'R" which is a saturated heterocyclic residue opt. carrying a further hetero N- or O-atom; R₁ is H, lower alkyl, phenyl

or phenyl-(lower alkyl); R₂ is H or lower alkyl; and the benzene ring of the phthalazine nucleus and/or any phenyl groups in the substituents R₁ and/or R can be unsubstituted or substituted by one or more lower alkyl, lower alkoxy, NO₂, NH₂, di(lower alkyl)amino or carboxy groups or halogen atoms) by reacting a corresponding compound of formula (II)



(where X is halogen, lower alkoxy, di(lower alkyl)amino-(lower alkoxy), phenoxy, hydroxy-(lower alkoxy), (lower alkoxy)-(lower alkoxy) or a gp. NR'R") with a cpd. R₁NHOR₂

USE

(I) are antipyretics, anti-inflammatories, hypotensives, bronchodilators and respiratory stimulants.

STARTING MATERIALS

(II; X = halogen) can be obtained by the process of Ben. Contd 11584T

1905, 38, 3918 and Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 195-210. When R is a residue bound to the phthalazine nucleus through an O-atom, (II) can be obtained by reacting a corresponding 1,4-dihalo-phthalazine (cf. Can. J. Chem, 1965, 43, 2708-10) with Na-R (when 2 mol. of Na-R are used, (II; X = R) is obtained). (II; R = NR'R") can be obtained by reacting (II; X = R = phenoxy) with NHR'R".

CONVERSIONS

Certain compounds (I) can be converted into other compounds (I):-

(I; R = alkoxy-carbonylalkyl) can be hydrolysed to (I; R = carboxyalkyl). (I; R = alkoxy-carbonylalkyl) can be reacted with hydrazine hydrate to give (I; R = hydrazinocarbonylalkyl). (I; R₂ = H) can be esterified with a lower alkanic acid anhydride to give (I; R₂ = lower alkanoyl).

(I) may be converted into their non-toxic pharmaceutically utilisable acid addition salts. Those compounds (I) having tertiary amino groups may be quaternised with alkyl halides to give quaternary ammonium salts.

EXAMPLE

A solution of 1-chlorophthalazine (16.4g.) in methanol (600 ml.) is treated with anhydrous acetate (40g.) and hydroxylamine hydrochloride (23g.), stirred 6 days at room temperature, and filtered from inorganic material. The

filtrate is kept at 0° and resulting product is collected and recrystallised from methanol to give 1-hydroxylamino-phthalazine (6.9g.), m.pt. 188-90.

11584T

13/14

DT

W. GERMANY

WEEK T08

CLASS B

BEST AVAILABLE COPY



*GY

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 d 51/06

Gesuchsnummer: 7426/67

Anmeldungsdatum: 26. Mai 1967, 18¼ Uhr

Patent erteilt: 15. Dezember 1971

Patentschrift veröffentlicht: 31. Januar 1972

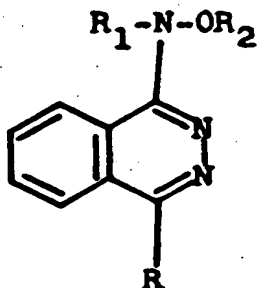
HAUPTPATENT

Minnesota 3M Laboratories Limited, Loughborough (Leics., Grossbritannien)

Verfahren zur Herstellung substituierter Phthalazine

David Gordon Parsons, Hertford, und Allan Frederick Turner, Wheathampstead (Herts, Grossbritannien), sind als Erfinder genannt worden

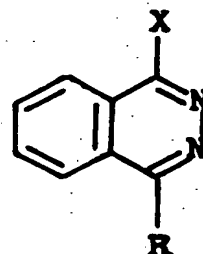
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Phthalazine der Formel:



worin R Wasserstoff, niederes Alkyl, Aminoniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Phenyl, Phenylniederalkyl, Pyridylniederalkyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Carbamylniederalkyl, Anilino, niederes Alkoxy, (Diniederalkyl)-aminoniederalkoxy, Phenoxy, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy oder eine Gruppe der Formel -NR'R'' bedeutet, wobei R' und R'' zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten heterocyclischen Rest darstellen, der gegebenenfalls ein weiteres Heterostickstoffatom oder ein Heterosauerstoffatom enthält, R, Wasserstoff, niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl und R₂ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und der Benzolring der Phthalazinmolekel und/oder eine allfällige Phenylgruppe des Substituenten R und/oder R₂ unsubstituiert oder durch eine oder mehrere niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Nitro-, Amino-, (Di-niederalkyl)-amino- oder Carboxylgruppen bzw. Halogenatome substituiert sind.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen haben eine erhebliche pharmakologische Wirkung als antipyretische, entzündungshemmende, blutdrucksenkende, bronchodilatatorisch wirksame und die Atmung stimulierende Mittel, die durch anerkannte und allgemein verbreitete pharmakologische Testverfahren festgestellt werden kann.

Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, dass man eine Verbindung der Formel:



worin X Halogen, niederes Alkoxy, (Di-niederalkyl)-aminoniederalkoxy, Phenoxy, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy oder eine Gruppe der Formel -NR'R'' bedeutet, R, R' und R'' die obige Bedeutung besitzen und der Benzolring der Phthalazinmolekel und/oder eine allfällige Phenylgruppe des Substituenten R unsubstituiert oder wie oben angegeben substituiert sind, mit einer Verbindung der Formel



umsetzt.

Im folgenden wird das Verfahren formelmässig veranschaulicht; dabei werden die Darstellungsmethoden der Ausgangsprodukte der Formel II ebenfalls dargelegt und zwar — in verschiedenen Methoden entsprechend — in drei Formelschemata.

Wenn R Wasserstoff, niederes Alkyl, Phenyl, Phenylniederalkyl, Pyridylniederalkyl, Carboniederalkoxyniederalkyl, Carbamylniederalkyl, Anilino, Niederalkoxyniederalkyl oder Aminoniederalkyl bedeutet, können die Verbindungen der Formel IA gemäss folgendem Schema hergestellt werden: